

GUÍA CLÍNICA DE ACTUACIÓN FRENTE A LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

SECCIÓN DE RADIOLOGÍA DIGESTIVA

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

DR. J.C. RODRÍGUEZ SANJUÁN

DR. F. RIVERA HERRERO

Dr. C. LÓPEZ LÓPEZ

DRA. E. MARTINEZ DE CASTRO

DR. L. HERRERA NOREÑA

DR. F. GONZÁLEZ SÁNCHEZ

DRA. M.A. CARDENAL LAINE

DR. J. CARDENAL CARRO

DR. R. FERNÁNDEZ SANTIAGO

DR. F. CASTILLO SUESCUN

DR. J. CASTILLO DIEGO

DR. F. ARCE MATEOS

DR. M. GÓMEZ FLEITAS



humv

HOSPITAL UNIVERSITARIO
MARQUÉS DE VALDECILLA

INDICE

Indicaciones	3
Requisitos para la resección quirúrgica	3
Pronóstico	4
Evaluación	5
Otras opciones terapéuticas	6
Quimioterapia neo-adyuvante	6
Oclusión portal	9
Radiofrecuencia	9
Quimioterapia intra-arterial	9
Quimioterapia adyuvante	9
Estudio anatomo-patológico	10
Referencias	11

INDICACIONES

1.- METÁSTASIS DE CARCINOMA COLO-RECTAL:

La supervivencia a 5 años de pacientes a quienes se ha extirpado una metástasis hepática de carcinoma colo-rectal con intención curativa es escasa, entre 12 y 41%, aunque en la mayoría de las series se encuentra entre 20-30%. No obstante es la única posibilidad de supervivencia a largo plazo, ya que sin tratamiento quirúrgico este valor se aproxima a 0 a los 5 años con una supervivencia media de 16-24 meses. Además la supervivencia a 5 años en pacientes con resección quirúrgica de las metástasis con borde libre es superior a otros tratamientos como criocirugía o ablación por radiofrecuencia (*Durán y cols. Cir Esp 2005*).

De acuerdo con la **clasificación TNM** (Edge y cols, 2010) las metástasis colo-rectales exclusivamente hepáticas se clasifican como M1a (estadio IVA) y si se acompañan de otras en otra localización, se clasifican como M1b (estadio IVB).

2.- OTRAS METÁSTASIS:

Existe menos experiencia y por tanto menor evidencia de los beneficios de metástasis de otros tumores primarios (*Laurent y cols, World J Surg 2001; Weitz y cols, Ann Surg 2005; Alexander y cols, DeVita 2005*). Entre los que puede aceptarse la indicación de resección están:

- a. Carcinoma renal
- b. Neoplasias del tracto uro-genital
- c. Tumores neuroendocrinos
- d. Los tumores de otras localizaciones o tipos histológicos diferentes deberán ser individualizados, como los de **mama**, sobre los que existe cierta información de su posible beneficio, en casos seleccionados (*Durán y cols, Cir Esp 2007*).

REQUISITOS PARA LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA

a. Ausencia de enfermedad extra-hepática:

Por tanto debe quedar demostrado que el tumor primario está controlado y no hay otras metástasis. También se consideran los casos que en el momento del diagnóstico de la

metástasis hay recidiva local resecable o metástasis resecables en otras localizaciones (*Durán y cols. Cir Esp 2005; Headrick y cols. Ann Thorac Surg 2001*) con la excepción de las peritoneales. Esto último es motivo de controversia, puesto que en alguna serie se considera más importante el número total de metástasis a reseca, más que la localización, incluyendo también las peritoneales (*Elias et al. Ann Surg Oncol 2005*). Se acuerda que metástasis peritoneales localizadas y en pequeño número, no contraindicarían de forma absoluta la resección.

Las **adenopatías metastásicas en el área 1 (hilio hepático o retroduodenales)** empeoran el pronóstico pero no contraindican de forma absoluta la extirpación. Por el contrario, las metástasis ganglionares en el área 2 (alrededor de la arteria hepática o tronco celíaco) se asocian a tan mal pronóstico que deben considerarse una contraindicación para la resección (*Wakai T et al. Hepatogastroenterology 2009; Adam R et al. J Clin Oncol 2008*).

b. Número de metástasis:

No contraindica la resección ningún número concreto, siempre que no sea necesario extirpar un volumen hepático superior al 70% (o 60% en caso de quimioterapia preoperatoria).

c. Resecabilidad técnica: debe existir la posibilidad de realizar resección R0 de todas las metástasis. La asociación de resección de algún nódulo y radiofrecuencia de otros es superior en términos de supervivencia a la radiofrecuencia de todos (*Abdallah, 2004*), por lo que se contempla como alternativa a la resección completa, cuando no sea técnicamente factible.

d. Patología asociada:

Ausencia de hepatopatía crónica (salvo Child A con gradiente de presión portal < 10 mm y sin hiperbilirrubinemia). En caso de hepatopatía crónica, con MELD de 10 o menor y resección de no más de 2 segmentos puede realizarse la extirpación con baja probabilidad de insuficiencia hepática (*Cuchetti y cols, 2009*).

En caso de duda sobre el grado de esteatosis inducida por QT, puede realizarse una biopsia dirigida por ecografía para evaluar el hígado no tumoral y las posibilidades de realizar extirpación quirúrgica.

e. Riesgo quirúrgico aceptable: ASA I-III. No existe un límite concreto de edad, aunque se excluiría el denominado anciano "frágil" (paciente mayor de 70-75 años con varias comorbilidades o "síndromes geriátricos mayores"...)

PRONÓSTICO

Se determina de acuerdo con la clasificación de Fong (*Ann Surg* 1999) que incluye los siguientes parámetros:

- Afectación ganglionar del tumor primario
- Intervalo desde el primario hasta aparición de metástasis < 12 meses
- Más de una metástasis
- CEA preoperatorio > 200 ng/ml
- Diámetro de la mayor metástasis > 5 cm.

Asignando un punto a cada criterio cumplido se obtiene un *score* que se correlaciona con la supervivencia tras la resección.

Como factor pronóstico adicional, se considerará la respuesta a quimioterapia neoadyuvante, cuando esté indicada.

Esta información puede servir para aceptar o rechazar la indicación quirúrgica en casos límite.

EVALUACIÓN

Se precisan las siguientes exploraciones:

a. Colonoscopia completa en los 6 meses anteriores al diagnóstico si no se hubieran seguido las recomendaciones (colono al año de la IQ o antes de 6 meses de la misma si no era completa de forma preoperatoria. Colonoscopia a los 3 años o al año si se han extirpado pólipos en una previa. Rectoscopia en consulta de anastomosis bajas). Se exige a fin de descartar la recidiva anastomótica del primario.

b. CEA

c. TAC:

Debe realizarse a todos los pacientes cortes pélvicos, abdominales y torácicos con los siguientes objetivos son:

- Determinar número, tamaño, localización y resecabilidad de las metástasis.
- Posible existencia de adenopatías metastásicas en hilio hepático
- Descartar enfermedad extrahepática (abdominal, pélvica, pulmonar)
- Estadificar el tumor primario en caso de metástasis sincrónicas

d. RMN:

Aunque se considera una prueba de gran rendimiento para la evaluación de la afectación hepática (*Ward y cols, Radiology 2005; Bipat y cols, Radiology 2005*), en nuestro medio preferimos la TAC. La RMN se realizará para la estadificación inicial de las metástasis hepáticas sincrónicas con tumor de recto o en caso de duda sobre las lesiones hepáticas.

e. PET:

Los beneficios que se esperan son:

- Detección de enfermedad extrahepática no identificada por TAC o RMN
- Detección de metástasis hepáticas no identificadas por TAC o RMN, aunque depende de un tamaño superior a 1.5 cm
- Permite:
 - Cambio de estrategia terapéutica en 20-23% (*Ruers, J Clin Oncol 2002; Fong, Am J Surg 2004*):
 - Enfermedad extrahepática que contraindica IQ
 - Enfermedad extrahepática que hace necesaria cirugía adicional
 - Elevada supervivencia a 5 años en los pacientes seleccionados para IQ: 58% (30% de media en el resto de las series) (*Fernández, Ann Surg 2004*).

Se solicitará PET en la evaluación inicial del paciente con metástasis hepáticas resecables o potencialmente resecables (siempre antes del inicio de QT neoadyuvante).

f. Ecoendoscopia:

Indicada en caso de metástasis sincrónica con tumor rectal, en la evaluación inicial y para evaluar la respuesta a terapia neoadyuvante.

OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

a. Quimioterapia neoadyuvante:

Los pacientes con **metástasis irresecables** por razones técnicas pero que cumplen los demás criterios, pueden ser tratados con QT neoadyuvante (QTNA) con el fin de intentar transformarlos en resecables (*Bismuth et al. Ann Surg 1996*), previa re-estadificación.

La QTNA, aunque permite el rescate de pacientes, no consigue tasas de supervivencia comparables a las de las metástasis resecables sin QTNA (*Hewes y cols. World J Surg 2007*). No obstante, no incrementa significativamente la morbi-mortalidad operatoria

(Hewes y cols. *World J Surg* 2007; Lehmann y cols. *Ann Surg* 2011). Cuando se prevea resección hepática en dos tiempos con oclusión portal, debería evitarse en la medida de lo posible el uso de bevacizumab por su efecto de retraso de la regeneración hepática (Lehmann y cols. *Ann Surg* 2011).

En algunos casos, especialmente en las **metástasis múltiples**, la QTNA también puede administrarse sin que haya una clara irresecabilidad técnica, con el fin de controlar o reducir las metástasis, puesto que el pronóstico a largo plazo mejora (Tanaka, *Ann Surg* 2003), aunque esta indicación es controvertida. No obstante, con FOLFOX perioperatorio se ha observado una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor que los pacientes con cirugía sola, sin QTNA (Benoist; *Ann Surg Oncol* 2009). Se recomienda no obstante detener la QTNA antes de que las metástasis se hagan radiológicamente indetectables, por la dificultad que supondría su identificación en la cirugía. Dado que en este estudio el brazo control era cirugía sola y no cirugía seguida de quimioterapia adyuvante, esta opción de resección de entrada seguida de quimioterapia adyuvante (con FOLFOX o con sólo fluoropirimidinas) se puede valorar en algunos pacientes con enfermedad hepática mínima y claramente resecable o con algún tipo de contraindicación absoluta o relativa de recibir FOLFOX neoadyuvante.

Se consideran indicaciones claras:

- Dificultades técnicas:
 - Imposibilidad (o dudas) de extirpar todas las lesiones dejando un 30% de volumen total hepático
 - Metástasis que afecten 5-6 segmentos o una estructura vascular mayor contralateral (cava ó 2 de 3 suprahepáticas)
- Razones oncológicas:
 - > 5 lesiones bilobares
 - Progresión de las metástasis
 - Enfermedad extrahepática

Indicaciones controvertidas:

- Enfermedad resecable pero voluminosa (posibilidad de cirugía más conservadora).
- Enfermedad resecable no voluminosa.
- Si se administra QTNA y hay progresión, de entrada no contraindica IQ*, pero se individualizará decisión

A efectos prácticos, la indicación de QTNA en metástasis resecables debe ser individualizada y consensuada entre cirujanos y oncólogos, por lo que todos los casos deberán ser presentados en sesión al inicio, antes de decidir el plan terapéutico.

(*) La **progresión** durante el tratamiento se asocia a peor pronóstico después de la cirugía en algunos trabajos (*Adam, Ann Surg 2004*) pero no en otros (*Neumann, Surgery 2009*). La decisión de resección también debería ser individualizada.

SE ACUERDA la siguiente pauta de actuación:

En el caso de un tumor **colónico sincrónico** con metástasis hepáticas, hay que distinguir las siguientes situaciones clínicas:

- Tumor primario y metástasis claramente resecables: se realiza extirpación del colon (primer tiempo) y de las metástasis (en un segundo tiempo, a menos que las metástasis sean pequeñas, en localización anatómica favorable y 2 como máximo, situación en la que se efectuaría resección en un solo tiempo).
- Tumor primario resecable y metástasis potencialmente resecables: QTNA y resección de metástasis si se logra una respuesta que las convierta en resecables. La resección del primario al inicio dependerá de la clínica. Si el primario es muy sintomático se resecará al inicio comenzándose después la QTNA. En caso de primarios poco sintomáticos se podrá iniciar la QT y en caso de respuesta se valoraría el rescate de primario y metástasis como se indicó en el punto anterior. Si las metástasis nunca llegan a hacerse resecables, sólo se actuaría paliativamente sobre el primario (cirugía o prótesis) en caso de complicación.
- Tumor primario resecable y metástasis definitivamente irresecables: quimioterapia paliativa; resección del primario en función de la clínica. El orden de los tratamientos igualmente variará en función de la clínica.
- Tumor primario irresecable y metástasis irresecables: QTNA o paliativa; medidas quirúrgicas paliativas según necesidades.

Resulta controvertido el caso de un **tumor rectal con metástasis sincrónicas** puesto que existen varias opciones principales de tratamiento. Dada la gran variedad de opciones y situaciones clínicas se decide individualizar cada caso y decidirlo en sesión multidisciplinaria.

b. Oclusión portal:

Se realizará en caso de que sea precisa la resección en dos tiempos. Puede optarse entre la ligadura de la rama portal derecha durante el primer tiempo o bien embolización tras este primer tiempo.

c. Radiofrecuencia:

En principio se considera terapia **paliativa**, por lo que no sustituye a la resección quirúrgica si ésta es técnicamente factible, ya que sus resultados en términos de supervivencia a largo plazo son inferiores a los de la resección (*Abdalla, Ann Surg 2004*), aunque recientemente se han obtenido supervivencias comparables a 3 años (*Otto y cols; Ann Surg 2010*). Sólo la sustituirá en caso de que las condiciones generales del enfermo la desaconsejen. Puede realizarse de forma percutánea.

Podría estar indicada en caso de metástasis peritoneales limitadas.

En algunos casos puede asociarse a resección de otras metástasis, cuando la resecabilidad es técnicamente dificultosa o de radicalidad dudosa. Esta asociación conlleva una supervivencia inferior a la de los pacientes en quienes se han resecado todas aunque superior al tratamiento exclusivo con RF y al tratamiento únicamente quimioterápico (*Abdalla, Ann Surg 2004*). Esta práctica se encuentra en evaluación.

Se considerará también en los casos de **metástasis sincrónicas y tumor rectal con indicación de RT neoadyuvante** de ciclo largo, como medio de control temporal de la metástasis hasta que sea intervenida, siempre que la RF pueda realizarse vía percutánea.

d. Quimioterapia intra-arterial: En caso de tumores irresecables, la quimioterapia intraarterial hepática con floxuridina para las metástasis del hígado ha producido mayores tasas de respuesta global pero no mejoría constante en la supervivencia cuando se compara con la quimioterapia sistémica (*Nelson. La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4*). Por ello, no se considera en nuestro protocolo.

e. Quimioterapia adyuvante:

Puesto que se esperan beneficios en supervivencia (*Parks y cols. J Am Coll Surg 2007*), los pacientes a quienes se ha extirpado una metástasis se considerarán para tratamiento quimioterápico postoperatorio, de acuerdo con su situación funcional.

En casos de resecciones R1, la QT adyuvante es capaz de aproximar la supervivencia a los pacientes con resección R0 (*De Haas y cols. 2008*).

ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO

Idealmente debería entregarse la/las pieza/s de resección hepática al patólogo presente en el área quirúrgica para su valoración espacial. Esto es especialmente relevante en casos de resecciones ampliadas de “lechos” metastásicos o de “cicatrices” tras QT.

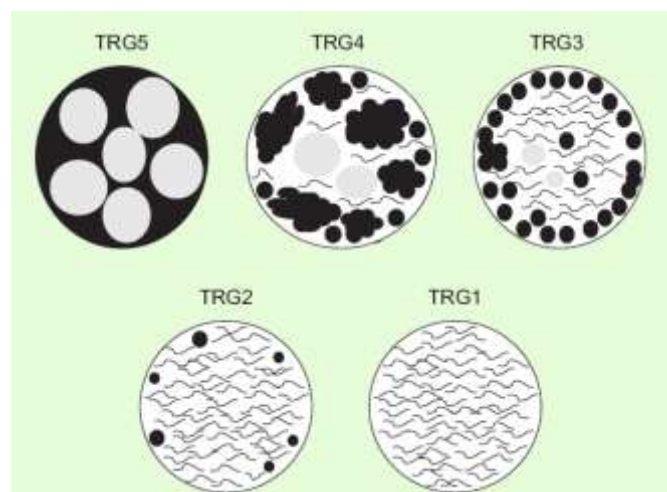
Es esencial que la pieza sea abierta bien por el patólogo o por el cirujano para la evaluación intraoperatoria de distancia tumoral al borde de resección, ya que podría ser necesaria la ampliación.

El informe AP debería incluir los siguientes aspectos:

- Grado de Esteatosis del hígado no neoplásico
- Metástasis ganglionares (si se remiten adenopatías)
- Número de nódulos
- Tamaño (diámetro mayor)
- Distancia al borde quirúrgico
- Grado de respuesta, en caso de tratamiento neoadyuvante. Se propone para ello

la clasificación de Rubbia-Brandt que clasifica los casos en:

- TRG1: ausencia de células tumorales, reemplazadas por abundante fibrosis
- TRG2: escasas células tumorales residuales entremezcladas con abundante fibrosis
- TRG3: mayor presencia de células tumorales con predominio de la fibrosis
- TRG4: Abundantes células tumorales con zonas necróticas que predominan sobre fibrosis
- TRG5: células tumorales con zonas necróticas sin fibrosis



REFERENCIAS

Abdalla EK et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818

Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H. Tumor Progression While on Chemotherapy. A Contraindication to Liver Resection for Multiple Colorectal Metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052

Adam R, Delvar V, Pascal V, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H. Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy. A Model to Predict Long-term Survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644–658

Adam R y cols. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3672-80.

Alexander y cols. DeVita 2005. 7ª edición

Beets-Tan y cols. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001 Feb 17; 357(9255): 497-504

Benoist S, Nordlinger B. The Role of Preoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2385–2390

Bipat y cols. Colorectal Liver Metastases: CT, MR Imaging, and PET for Diagnosis—Meta-analysis. *Radiology* 2005; 237: 123

Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1996; 224:509–522.

Cucchetti A y cols. Is Portal Hypertension a Contraindication to Hepatic Resection? *Ann Surg* 2009; 250: 922–928

De Haas y cols. R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases. Is It Still a Contraindication to Surgery? *Ann Surg* 2008; 248: 626–637

Durán Jiménez-Rico H y cols. Metástasis hepáticas de origen colorrectal: ¿es posible la cirugía basada en la mejor evidencia clínica?. *Cir Esp* 2005; 78: 75

Durán HJ y cols. Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama. *Cir Esp* 2007; 82: 3-10

Edge SB y cols. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp: 143-164

Elias D y cols. Hepatic and Extrahepatic Colorectal Metastases: When Resectable, Their Localization Does Not Matter, But Their Total Number Has a Prognostic Effect. *Annals Surg Oncol*, 2005; 12(11): 900-909

Fernández FG, y cols. Five-Year Survival After Resection of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer in Patients Screened by Positron Emission Tomography With F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240: 438-50

Fong y cols. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Ann Surg* 1999; 230 : 309

Headrick JR y cols.: Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 975-9

Hewes JC et al. Preoperative Chemotherapy and the Outcome of Liver Resection for Colorectal Metastases. *World J Surg* 2007; 31: 353–364

Laurent C y cols. Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases: late metastases are the only chance of cure. *World J Surg* 2001; 25: 1532-6.

McKay A y cols. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006; 93: 1192

Mentha G y cols. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary *Br J Surg* 2006; **93**: 872–878

Nelson R, Freels S. Quimioterapia complementaria de la arteria hepática para pacientes sometidos a resección o ablación del cáncer colorrectal con metástasis hepática (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Neumann UP y cols. Nonresponse to pre-operative chemotherapy does not preclude longterm survival after liver resection in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2009; **146**: 52-9

Otto G y cols. Radiofrequency Ablation as First-Line Treatment in Patients With Early Colorectal Liver Metastases Amenable to Surgery. *Ann Surg* 2010; **251**: 796–803

Parks R y cols. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007; **204**: 753-61

Rubbia-Brandt L et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007; **18**: 299–304

Ruers TJ y cols. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 388-95

Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg*. 2003; **90**: 963–969

Valentini V, Coco C, Cellini N, et al.: Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; **40**: 1067-75

Wakai T et al. (Hepatic lymph node dissection provides a survival benefit for patients with nodal disease of colorectal carcinoma liver metastases. Wakai T et al. *Hepatogastroenterology* 2009; **56**: 186

Ward J y cols. Liver Metastases in Candidates for Hepatic Resection: Comparison of Helical CT and Gadolinium- and SPIO-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2005 **237**: 170-180

Weitz J y cols. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; **241**: 269-76